



TITLE:

Force field development for performing coarse-grained molecular dynamics simulations of biological membranes(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ugarte, La Torre Diego Renato

CITATION:

Ugarte, La Torre Diego Renato. Force field development for performing coarse-grained molecular dynamics simulations of biological membranes. 京都大学, 2021, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2021-07-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k23405>

RIGHT:

許諾条件により全文は2021-12-01に公開; Coarse-grained implicit solvent lipid force field with a compatible resolution to the C α protein representation Diego Ugarte La Torre and Shoji Takada J. Chem. Phys. 153, 205101 (2020) <https://doi.org/10.1063/5.0026342>

(続紙 1)

| | | | |
|--|--|----|------------------------------|
| 京都大学 | 博士 (理学) | 氏名 | Ugarte La Torre Diego Renato |
| 論文題目 | <p>Force field development for performing coarse-grained molecular dynamics simulations of biological membranes (生体膜の粗視化分子動力学シミュレーションを実行するための力場開発)</p> | | |
| <p>(論文内容の要旨)</p> <p>第1章は、研究の背景をまとめ博士論文の目的を記述している。生体分子の分子動力学シミュレーションの標準モデルは全原子の分子力場であるが、それに加えて大規模長時間シミュレーションのために分解能を落とした粗視化モデルも利用されている。生体膜を構成するリン脂質分子について、幾つかの分解能の粗視化モデルが開発されてきた。本博士論文は、MARTINI等の詳細な粗視化モデルとCooke等のリン脂質を3粒子で表現する最小モデルの中間にあたる分解能のモデルを開発する。この中間分解能は、タンパク質の粗視化モデルとしてよく利用される1アミノ酸を1粒子で表現するCαモデルと整合した分解能をもつ。</p> <p>第2章は、新しい粗視化リン脂質モデルiSoLFの開発を報告している。iSoLFモデルは、リン脂質1分子を5個の粒子(頭部を2粒子、尾部を3粒子)で表現する。相互作用エネルギー関数は、Cookeらの先行研究を拡張したもので、分子内相互作用を表す a) 結合長ポテンシャルと b) 結合角ポテンシャル、分子間相互作用として、c) 全粒子間に働く排除体積項と d) 尾部粒子間に働く疎水性引力の計4つの項からなる。各項に含まれるパラメータは、表現するリン脂質(本研究ではPOPCとDPPCの2種類)の参照データをもとにチューニングされた。まず、リン脂質2重膜の全原子分子動力学シミュレーションを行い、それをもとに標準的な逆ボルツマン法によって分子内相互作用のパラメータを決定した。一方、分子間相互作用については、繰り返し最適化を実施した。ここで脂質分子毎の膜表面積、疎水層の厚み、及び秩序パラメータを最適化のための参照データに用いた。次に、粗視化モデルiSoLFのテスト計算を行った。まず、室温におけるリン脂質二重膜の安定性、リン脂質二重膜の自発的形成、膜内のリン脂質分子の横方向拡散、リポソームの形状安定性に問題がないことを確認した。実験と整合して、室温においてPOPCは液体性を、DPPCはゲル状の物性を示した。最後に、POPC/DPPC・2成分二重膜の計算を行い、POPCの液体相とDPPCのゲル相が相分離した状態が安定に維持されることを示した。</p> <p>第3章は、2章で構築した粗視化リン脂質モデルiSoLFと、既存の粗視化タンパク質モデルAICG2+の間の相互作用モデルの開発を報告している。相互作用は、 a) 全ての粒子間に働く排除体積項(近距離斥力)と、 b) 疎水性・親水性粒子の相互作用を表現する中間距離の引力または斥力の2つで表現している。 b) のパラメータのチューニングが問題の中心となる。アミノ酸20種類とリン脂質5粒子の間の相互作用の強さは最大100個のパラメータとなる。以下の参照データを再現するようにパラメータをチューニングしている。各アミノ酸の二重膜中央位置と水相の自由エネルギー差としては、有機溶媒・水分係数の実験データを参照した。二重膜の親水層と水相の自由エネルギー差としては、先行研究における全原子分子動力学シミュレーションからの値を参照した。粗視化モデルのパラメータを変化させて自由エネルギーを計算し、それを参照データと比較する、これを繰り返し、最適パラメータセットを決定した。次</p> | | | |

に、構築された相互作用モデルを用いてテスト計算を行った。まず、膜貫通タンパク質について、膜貫通状態で安定し、その傾き角と膜深度が先行研究（データベースOPM）とよく一致することを確認した。次に、水溶性タンパク質は膜に入らずに水相で安定することを確認した。最後に、膜表面吸着タンパク質が膜表面に吸着することも確認した。Crambinについては、OPMデータベースでは膜表面吸着型と分類されていたが、シミュレーションでは膜内部に侵入した。これは、既存の実験と整合している。第4章は、2, 3章の結論と今後の展望を短くまとめている。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

Ugarte La Torre Diego Renato氏の博士論文は、大規模な生体膜の分子動力学シミュレーションを行うために、新しい粗視化リン脂質モデルおよび、このモデルと既存の粗視化タンパク質モデルの間の相互作用モデルを開発、検証したものである。生体膜は多様なリン脂質分子と膜タンパク質の複合系であり、重要な生命機能を実現する場である。その大規模長時間の分子動態を調べるために、全原子モデルだけでなく粗視化モデルの分子動力学シミュレーションも広く用いられている。

Ugarte氏は博士論文前半で、これまでほとんど前例のなかった、タンパク質でよく使われるC α 表現(1アミノ酸を1粒子で近似)の粗視化モデルと同程度の分解能を持つリン脂質力場 iSoLF を開発した。典型的なリン脂質POPCとDPPCについて、リン脂質1分子を5粒子で表現し、そのエネルギー関数に含まれるパラメータを、全原子シミュレーションや実験データを参照することにより、決定した。このパラメータを用いて検証を実施し、室温でPOPC二重膜は液体性、DPPC二重膜はゲル性を示すことを確認した。また、自発的なリン脂質二重膜の形成、物性の温度依存性等が実験と整合することを確かめた。

次にUgarte氏は博士論文後半で、上記の粗視化リン脂質力場iSoLFと、既存の粗視化タンパク質力場AICG2+を融合するための相互作用を開発した。各アミノ酸の膜中と水中の自由エネルギー差などを参照データとし、新しい相互作用モデルがこれを再現するようにパラメータをチューニングした。得られた相互作用モデルを用いてテスト計算を実施した結果、膜貫通型タンパク質は膜内に、水溶性タンパク質は膜外の水相に、界面タンパク質は膜内外の境界に滞在し、実験と整合する結果を与えた。

粗視化リン脂質分子モデルiSoLF、及び膜・タンパク質間の相互作用を開発することで、今後、様々な大規模分子動力学シミュレーションを行い生体膜の動態を明らかにすることを可能にした。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和3年6月8日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 学位授与日から即時